

(16)日本国特許庁(JP)		(12)公開特許公報(A)	(11)特許公開公報番号 特開2001-296288 (P2001-296288A)
(43)公開日 平成13年10月26日(2001.10.26)			

(61)InCl <sup>1</sup>	識別記号	F1	ターナット(参考)
G01N 30/48		G01N 30/48	W 4H006
			N
C07B 57/00	340	C07B 57/00	340
	343		343
	350		350

審査請求 有 請求項の数10 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特開2000-116437(P2000-116437)	(71)出願人	00002901 ダイセル化学工業株式会社 大阪府堺市東区町1番地
(22)公開日	平成12年4月18日(2000.4.18)	(72)発明者	大西 毅 東城 清次郎 市千瀬 1丁目14-14 二川 孝 兵庫県姫路市飾磨区今在家4丁目85-1-301
		(74)代理人	10003937 弁護士 古谷 肇 (外3名) Fターム(参考) 4B08 A02 A03 A07 F54 FE11 FE71 FE74

(54)【発明の名称】 液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤

(57)【要約】  
【課題】 目的化合物に対して、良好な光学異性体分離を与える液体クロマトグラフィー用充填剤及びその増供。  
【解決手段】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項1】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項2】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項3】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項4】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項5】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項6】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【請求項7】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤と並びにこれを充填したカラムにおいて、下式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲である。

【特許請求の範囲】  
【請求項1】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤において、当該充填剤をシリコーン充填剤によりカラム

TS係数 =  $\frac{[V_c - t(RS) - t(blank)]}{[t(RS) - t(blank)]} \times FR$  (1)  
【式中、 $V_c$  (ml) : カラム体積  
FR (ml/min.) : 流速  
t(RS) (min.) : Tetrakis(trimethylsilyl)silane (tTS)の流出時間  
t(blank) (min.) : カラムを接続しない状態でのTSの流出時間を示す。】

【請求項2】 多糖類導体担持セルロース又はアミロースのエステル誘導体あるいはカルバメート誘導体である請求項1記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項3】 光学異性体分離を目的とする分析用カラムに供される充填剤である請求項1記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項4】 光学異性体分離を目的とする分析用カラムに供される充填剤である請求項1記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項5】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムに供される充填剤である請求項1記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項6】 多糖類導体担持充填剤を主たる構成要素とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤において、請求項1記載の式(1)で定義されるTS係数が0.25から1.0の範囲であることを特徴とする液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項7】 多糖類導体担持セルロース又はアミロースのエステル誘導体あるいはカルバメート誘導体である請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項8】 光学異性体分離を目的とする分析用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項9】 光学異性体分離を目的とする分析用カラムに供される分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項10】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項11】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項12】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項13】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項14】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項15】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項16】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項17】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項18】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項19】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項20】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項21】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項22】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項23】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項24】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項25】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項26】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項27】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項28】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項29】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項30】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項31】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項32】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。

【請求項33】 連続式液体クロマトグラフィーの分取用カラムである請求項6記載の液体クロマトグラフィー用光学異性体分離用充填剤。



分離の減圧乾燥することで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持型充填剤を得た。

【0029】④ 作製充填剤からのHPLC用充填剤  
L作製

③で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を充填剤として用い、長さ2.5cm、内径0.46mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0030】実施例3

T.S係数=0.286のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持光学異性体分離用充填剤の作製方法

① シリカゲル表面処理  
実施例1の①と同じく、多孔質シリカゲル (粒径20μm、平均細孔径1300Å) にカルバモイル表面処理を施した。

【0031】② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例1の②と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0032】③ アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの相持

上記②で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 1.25gを酢酸エチル12.5mlに溶解させ、このポリマーソープの全量を均一に①のシリカゲル1.25gに散布した。散布後、酢酸エチルを50℃、120Torrの条件で15分間の減圧乾燥を行うことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持型充填剤を得た。

【0033】④ 作製充填剤からのHPLC用充填剤L作製

③で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を充填剤として用い、長さ2.5cm、内径0.46mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0034】実施例4

T.S係数=0.696のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持光学異性体分離用充填剤の作製方法

① シリカゲル表面処理  
実施例1の①と同じく、多孔質シリカゲル (粒径20μm、平均細孔径1300Å) にカルバモイル表面処理を施した。

【0035】② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例1の②と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を得た。

(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0036】③ アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの相持

上記②で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 5.0.25gを酢酸エチル437.2mlに溶解させ、このポリマーソープの1/3量を均一に①のシリカゲル117.25gに散布した。散布後、酢酸エチルを50℃、120Torrの条件で15分間の減圧乾燥を行った。引続きポリマーソープの1/3量を同様に散布後、酢酸エチルを同条件にて15分間の減圧乾燥し、残り1/3量を均一に散布し、酢酸エチルを25分間の減圧乾燥により減圧除去を行うことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持型充填剤を得た。

【0037】④ 作製充填剤からのHPLC用充填剤L作製

③で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を充填剤として用い、長さ2.5cm、内径0.46mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0038】実施例5

T.S係数=0.379のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持光学異性体分離用充填剤の作製方法

① シリカゲル表面処理  
実施例1の①と同じく、多孔質シリカゲル (粒径20μm、平均細孔径1300Å) にカルバモイル表面処理を施した。

【0039】② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例1の②と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0040】③ アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの相持

上記②で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 27.0gを酢酸エチル270mlに溶解させ、このポリマーソープの1/2量を均一に①のシリカゲル153.0gに散布した。散布後、酢酸エチルを50℃、120Torrの条件で15分間の減圧乾燥を行った。引続きポリマーソープの1/2量を同様に散布し、残り1/2量を同条件にて15分間の減圧乾燥、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持型充填剤を得た。

【0041】④ 作製充填剤からのHPLC用充填剤L作製

③で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を得た。

を充填剤として用い、長さ2.5cm、内径0.46mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0042】比較例1

T.S係数=1.050のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持光学異性体分離用充填剤の作製方法

① シリカゲル表面処理  
実施例1の①と同じく、多孔質シリカゲル (粒径20μm、平均細孔径1300Å) にカルバモイル表面処理を施した。

【0043】② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例1の②と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

【0044】③ アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの相持

上記②で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 2.5gを酢酸エチル18.75mlに溶解させ、このポリマーソープの1/4量を均一に①のシリカゲル3.75gに散布した。散布後、酢酸エチルを50℃、120Torrの条件で15分間の減圧乾燥を行った。引続きポリマーソープの1/4量を同様に散布後、酢酸エチルを同条件にて30分間の減圧乾燥を行った。最後に、ポリマーソープの1/4量を同様に散布し、残り1/4量のポリマーソープを同様に散布後、酢酸エチルを同条件にて60分間の減圧乾燥を行うことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持型充填剤を得た。

【0045】④ 作製充填剤からのHPLC用充填剤L作製

③で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を充填剤として用い、長さ2.5cm、内径0.46mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0046】比較例2

T.S係数=0.240のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持光学異性体分離用充填剤の作製方法

① シリカゲル表面処理  
実施例1の①と同じく、多孔質シリカゲル (粒径20μm、平均細孔径1300Å) にカルバモイル表面処理を施した。

【0047】② アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

実施例1の②と同様の手法により、アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を作製した。

た。

【0048】③ アミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) のシリカゲルへの相持

上記②で得たアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 125.0gを酢酸エチル1250mlに溶解させ、このポリマーソープの全量を均一に①のシリカゲル2375.0gに散布した。散布後、酢酸エチルを50℃、120Torrの条件で10.5分間の減圧乾燥を行うことで、目的のアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 相持型充填剤を得た。

【0049】④ 作製充填剤からのHPLC用充填剤L作製

③で作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を充填剤として用い、長さ2.5cm、内径0.46mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0050】応用例

実施例1～5及び比較例1～2において作製したアミロース トリス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) をシリカゲル上に相持した分離剤を充填したHPLC用光学異性体分離用カラムを用い、下記条件の液体クロマトグラフィー法によりT.Sの溶出時間 [t(RS) (min)] を測定し、下記の計算式によってT.S係数を算出した。結果を表1に示す。

＜液体クロマトグラフィーの分析条件＞  
移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=9/1 (v/v)  
流速: 1.0ml/min.  
温度: 25℃  
検出: 210nm

打込みT.S濃度: 5.0mg/ml (移動相)  
T.S打込み量: 10μL  
＜T.S係数計算式＞  
$$V_e = 0.23 \times 0.23 \times 3.14 \times 25 = 4.15 \text{ ml}$$
  
$$n_s, t(\text{blank}) = 0.16 \text{ min}$$
  
$$T.S \text{ 係数} = \frac{4.15 - t(RS) - 0.16}{0.16} \times 1.0$$

さらに実施例1～5及び比較例1～2において作製したHPLC用光学異性体分離用カラムを用い、ラセミ体である下記式で表される化合物1～4の光学分離を行い、下記式により、各光学活性体の分離の程度を示す指標である分離度R.S値を算出した。その結果も表1に示す。

【0051】  
【化1】

フロントページの続き

特開2001-296288

FI  
COTC 29/76  
33/40  
45/79  
49/83

識別記号

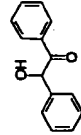
(5) Int. Cl.<sup>7</sup>  
COTC 29/76  
33/40  
45/79  
49/83

12

【0052】Rs=2 (t1-t2) / (w1+w2)  
(ここで、t1、t2は各光学異性体の溶出時間、w1、w2は  
光学異性体ピークのピーク幅を示す。)  
【0053】  
【図1】



化合物2



化合物3



化合物4

HPLC用 カラム	TS係数 (min)	TS係数	分離度 (R <sub>s</sub> )			
			化合物1	化合物2	化合物3	化合物4
1	2.67	0.627	4.91	1.55	1.98	1.77
2	2.15	0.925	3.40	1.05	1.44	1.12
3	3.14	0.285	3.55	1.03	1.21	1.50
4	2.42	0.695	3.95	1.21	1.53	1.34
5	2.94	0.375	5.49	1.38	1.90	1.91
止 数 例	1	2.03	1.050	2.17	0.63	1.01
2	3.25	0.240	2.28	0.59	0.65	1.21

【0054】また充填剤のTS係数と化合物1のRs値との関係を図1に、充填剤のTS係数と化合物2～4のRs値との関係を図2に示した。

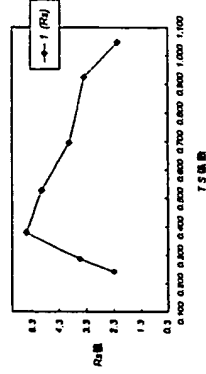
【0055】以上の結果から、TS係数が0.25から1.0の範囲にある充填剤は、光学異性体の分離性能が良好であることがわかる。

【図面の簡単な説明】

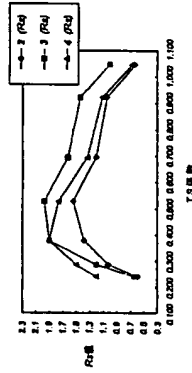
【図1】 充填剤のTS係数と化合物1のRs値との関係を示す図である。

【図2】 充填剤のTS係数と化合物2～4のRs値との関係を示す図である。

【図1】



【図2】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**